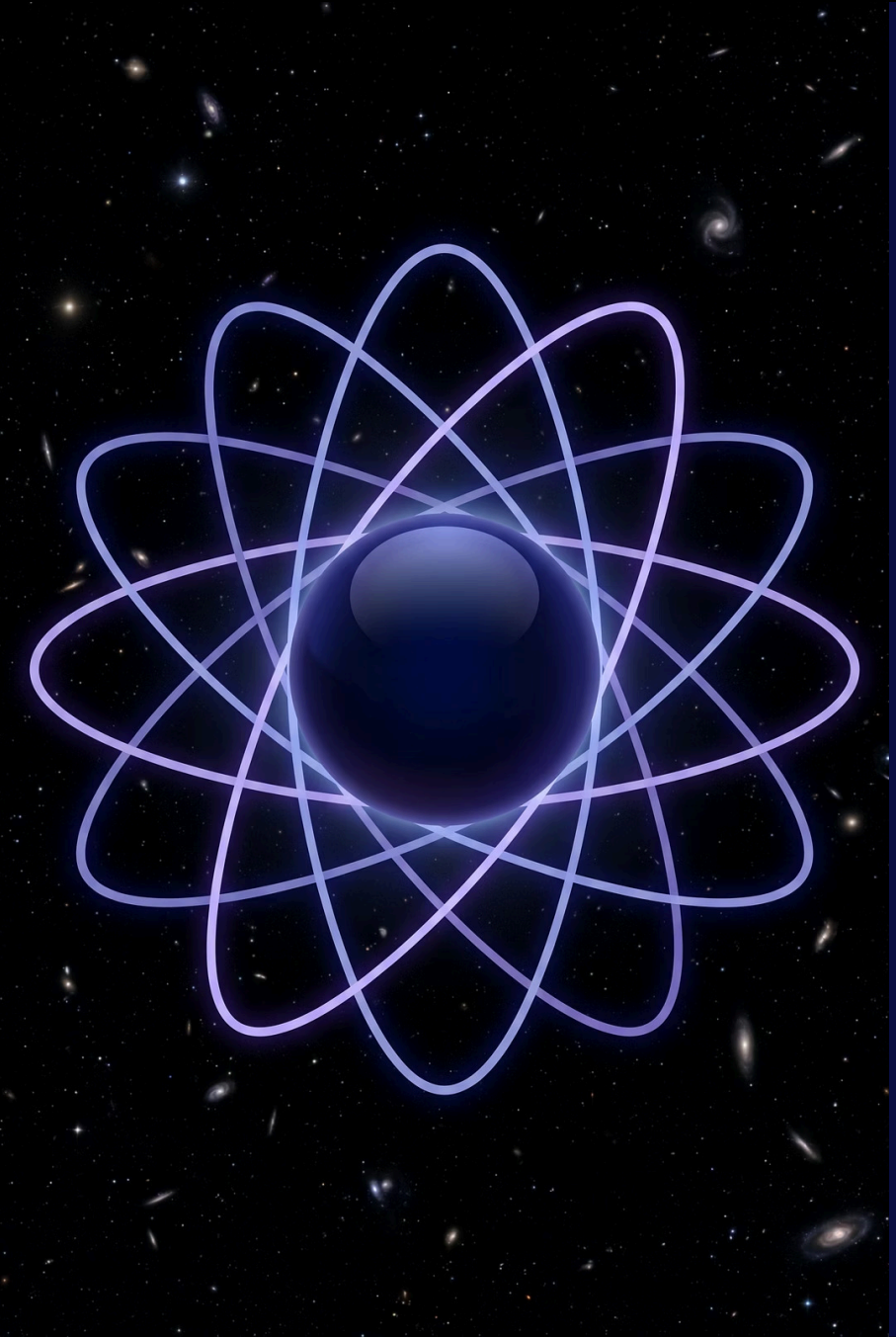
Kiralite: Yaşamın Moleküler İmzası

Ders Sunumu

Teradigma

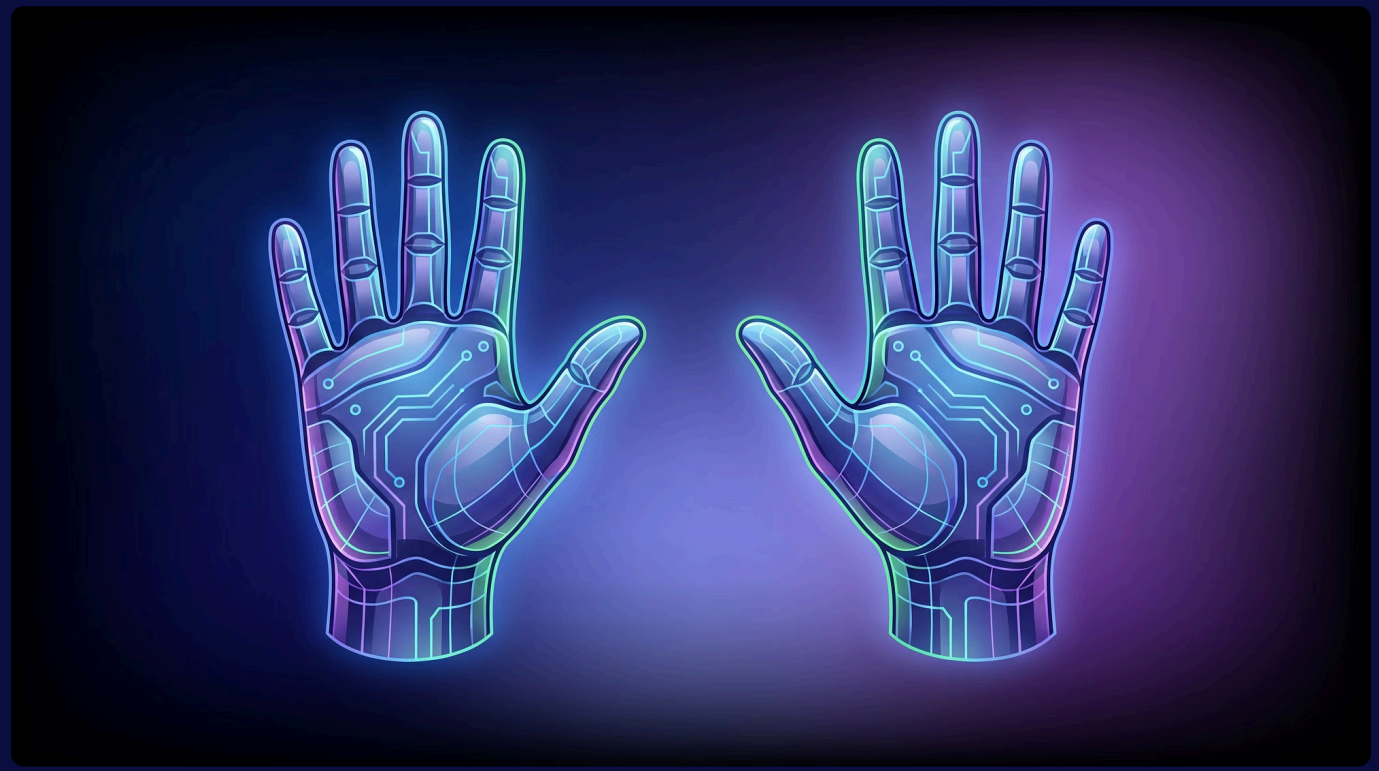


Atom: Sıradan Hammadde

Bir karbon atomunun, bir hidrojenin ya da bir azotun kendi zatında "sağı" ya da "solu" yoktur.

- Yönsüz, tarafsız, simetrik — sıradan birer hammadde
- Fizik yasalarına amade, nötr birer yapı taşı

> Peki bu "şuursuz" yapı taşları bir araya getirildiğinde ne olur?



Kiralite Nedir?

Kiralite: Bir molekülün kendi ayna görüntüsüyle üst üste çakışamaması durumu

- Yunanca *kheir* → "el" anlamından türetilmiştir
- İnsan elleri en somut örnek: sağ elin ayna görüntüsü sol eldir, ancak çakışmazlar
- Biyolojik sistemlerde bu "ellilik" yalnızca şekil farkı değil — yaşamın zorunlu kodudur

Rasemik Karışım: İstatistiğin Beklentisi

Laboratuvarda, dışarıdan bilinçli bir yönlendirme olmaksızın gerçekleştirilen kimyasal sentezler istatistiksel bir zorunlulukla çalışır.

Sağ Form

%50

Sol Form

%50

Rasemik Karışım

Eşit dağılım

Entropi

Maksimum düzensizlik

Bu karışıma **rasemik karışım** denir. Termodinamiğin beklediği en yüksek düzensizlik (entropi) durumudur.

Biyolojik Homokiralite: Seçimin İzleri

Canlı hücrenin moleküler dünyasında bu istatistiksel eşitlik tamamen kırılmıştır.

L- (Levo / Sol) Amino Asitler

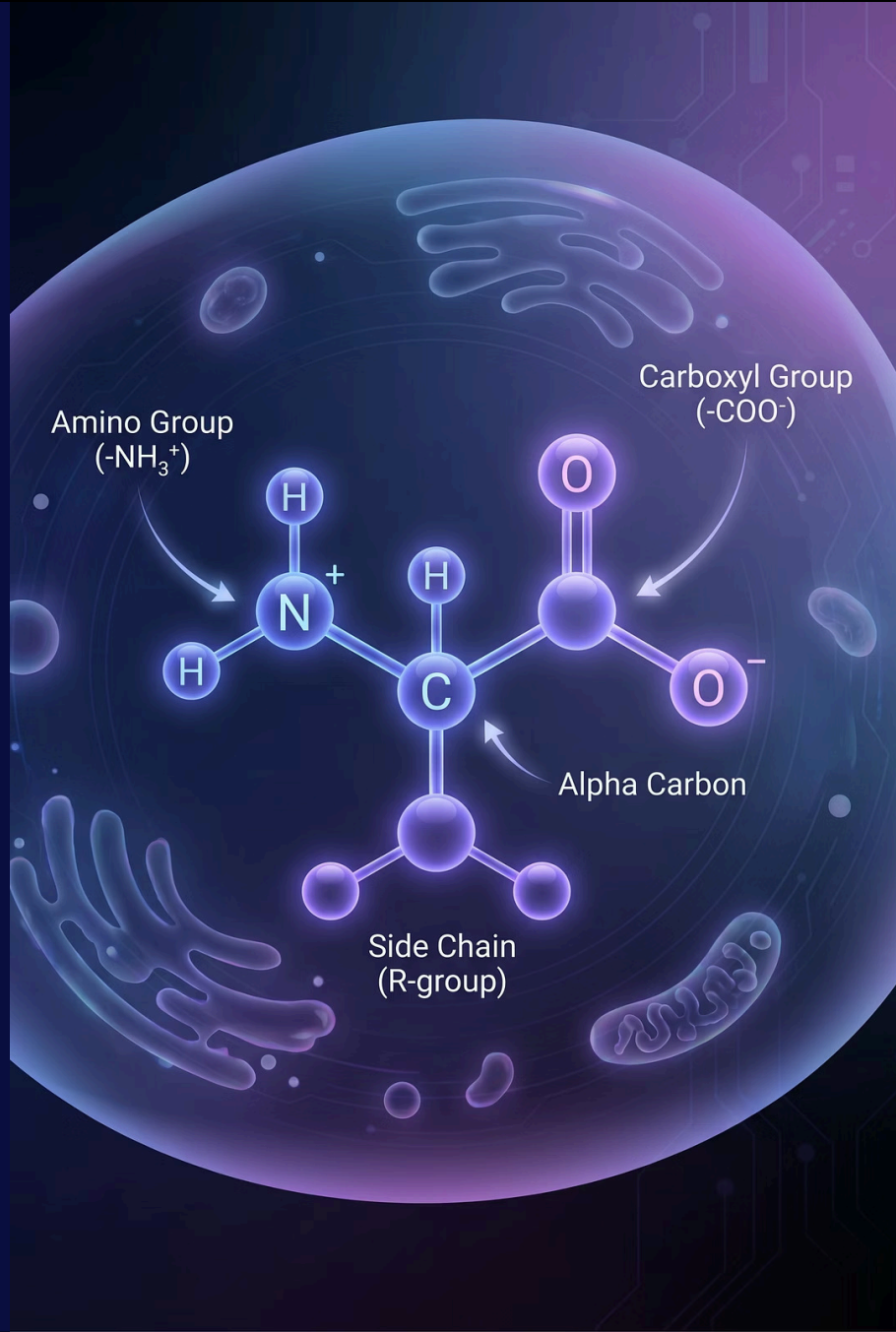
Proteinleri oluşturan amino asitlerin tamamı istisnasız **L- (Levo / Sol)** formunda

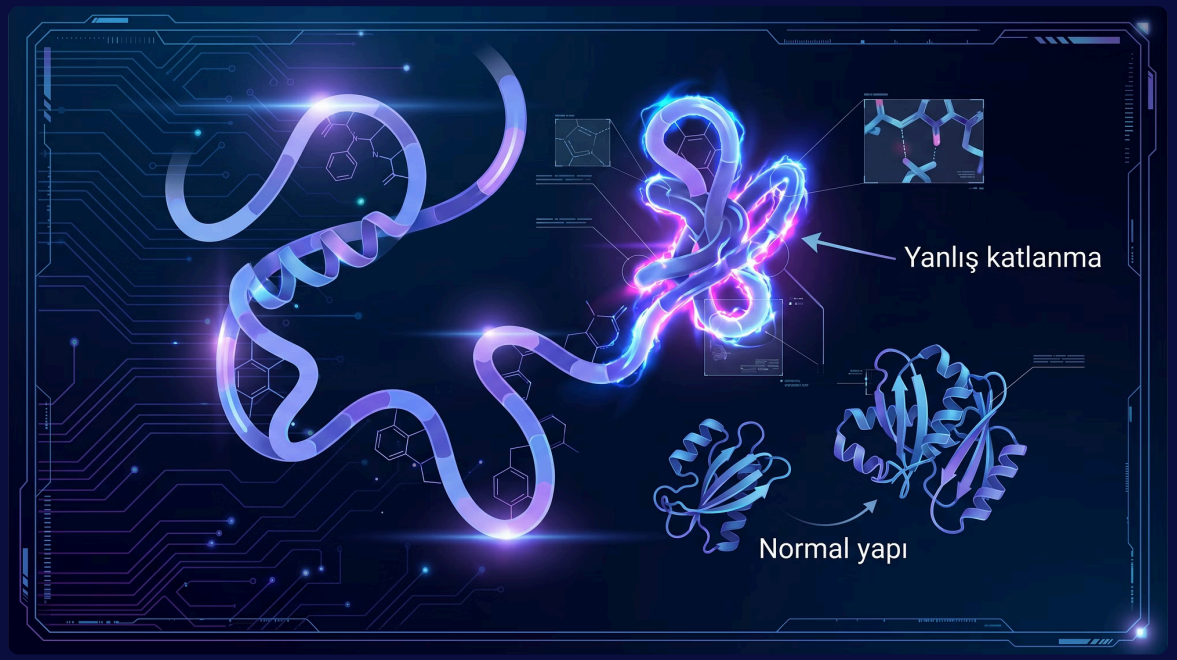
D- (Dextro / Sağ) Şekerler

DNA ve RNA omurgasındaki şekerler (riboz, deoksiriboz) mutlak surette **D- (Dextro / Sağ)** formunda

Biyolojik Homokiralite

Bu duruma bilim dünyasında **Biyolojik Homokiralite** adı verilir





Tek Bir "Yanlış El" Neye Mal Olur?

Homokiralitenin zorunluluğunu anlamak için şu soruyu sormak gerekir: ya tek bir yanlış form karışsaydı?

- Binlerce amino asitten oluşan bir protein zincirine sızan tek bir D-formlu amino asit, o proteinin üç boyutlu katlanmasını (folding) imkansız kılar
- Enzimatik fonksiyon bozulur, anahtar-kilit uyumu yok olur
- Kiralite, molekülün sadece neyden yapıldığını değil, uzayda nasıl durduğunu belirleyen **moleküler kimlik**tir

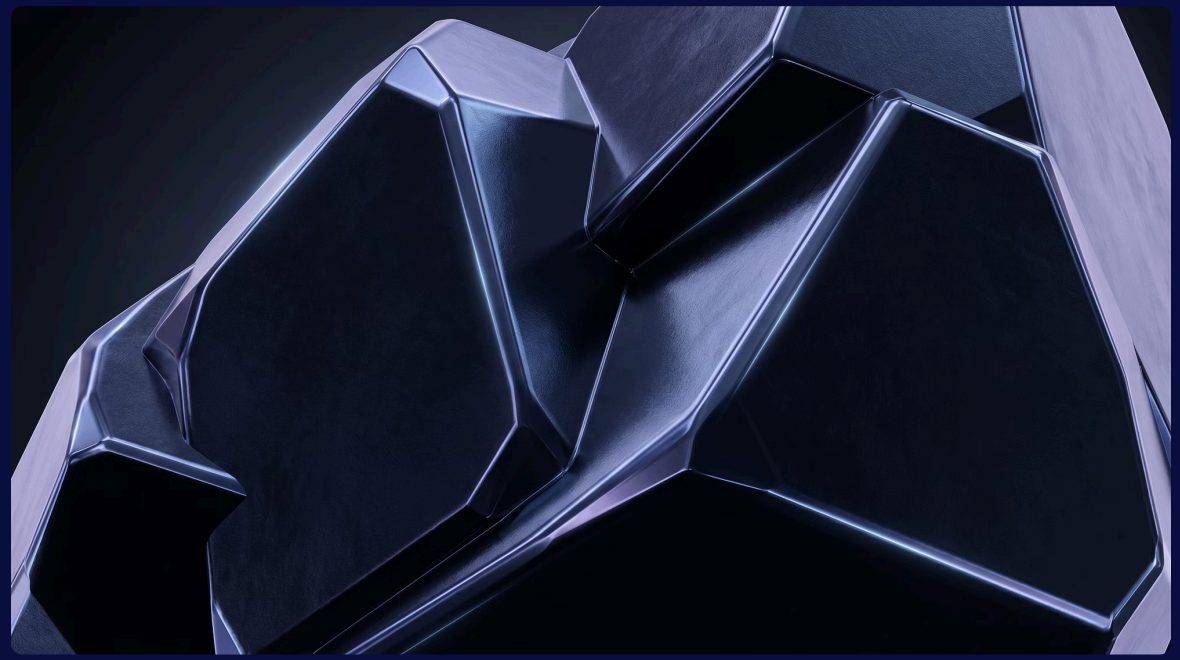
> Binlerce olasılık arasından hep aynı yön, hep aynı seçim — bu düzen nereden geliyor?

Simetri Nasıl Kırıldı? CISS Etkisi

Rasemik bir ortamdan %100 saf homokiraliteye geçiş, modern bilimin en tartışmalı sorularından biridir.

CISS (Chiral Induced Spin Selectivity): Elektronların dönüş yönü (spin) ile molekülün kiralitesi arasında derin bir bağ

- Bir elektron kiral bir molekül üzerinden (örneğin DNA sarmalı) geçerken, sarmal yapı elektronun spinini filtreler
- Tıpkı yivli bir namludan çıkan merminin dönerek gitmesi gibi, elektronlar kiral molekülden geçerken belirli bir spin yönüne kilitlenir



Manyetit: Cansız Bir "Kiral Süzgeç"

Harvard Üniversitesi ve Weizmann Enstitüsü araştırmaları, CISS etkisinin yaşamın ilk aşamalarındaki rolünü incelemiştir.

- Dünya'nın erken dönemlerinde yaygın olan **manyetit (Fe_3O_4)** yüzeyleri, bir "kiral kalıp" işlevi görmüş olabilir
- RNA'nın öncüsü **RAO (ribo-aminooksazolin)** molekülleri, manyetik yüzey üzerinde kristalleştirildiğinde yalnızca tek bir form seçilerek kristalleşmiştir
- Başlangıçtaki %50-50 karışımdan %60'a varan saflık elde edilmiş; ardından bu oran %100 homokiraliteye ulaşmıştır

Mekanizma: Manyetik Yüzeyde Dört Adım

Manyetik yüzeyde gerçekleşen bu dört adımlı mekanizma, rasemik bir karışımdan saf homokiraliteye geçişin fiziksel temelini oluşturmaktadır.

Kiral Amnezi: Düzeni Koruma Sorunu

Simetriyi kırmak yetmez — o kırılmayı korumak ayrı bir problem gerektirir.

Kiral Amnezi

Kiral moleküllerin zamanla ısı veya kimyasal reaksiyonlar etkisiyle kiral özelliğini kaybedip rasemik hale dönme eğilimi

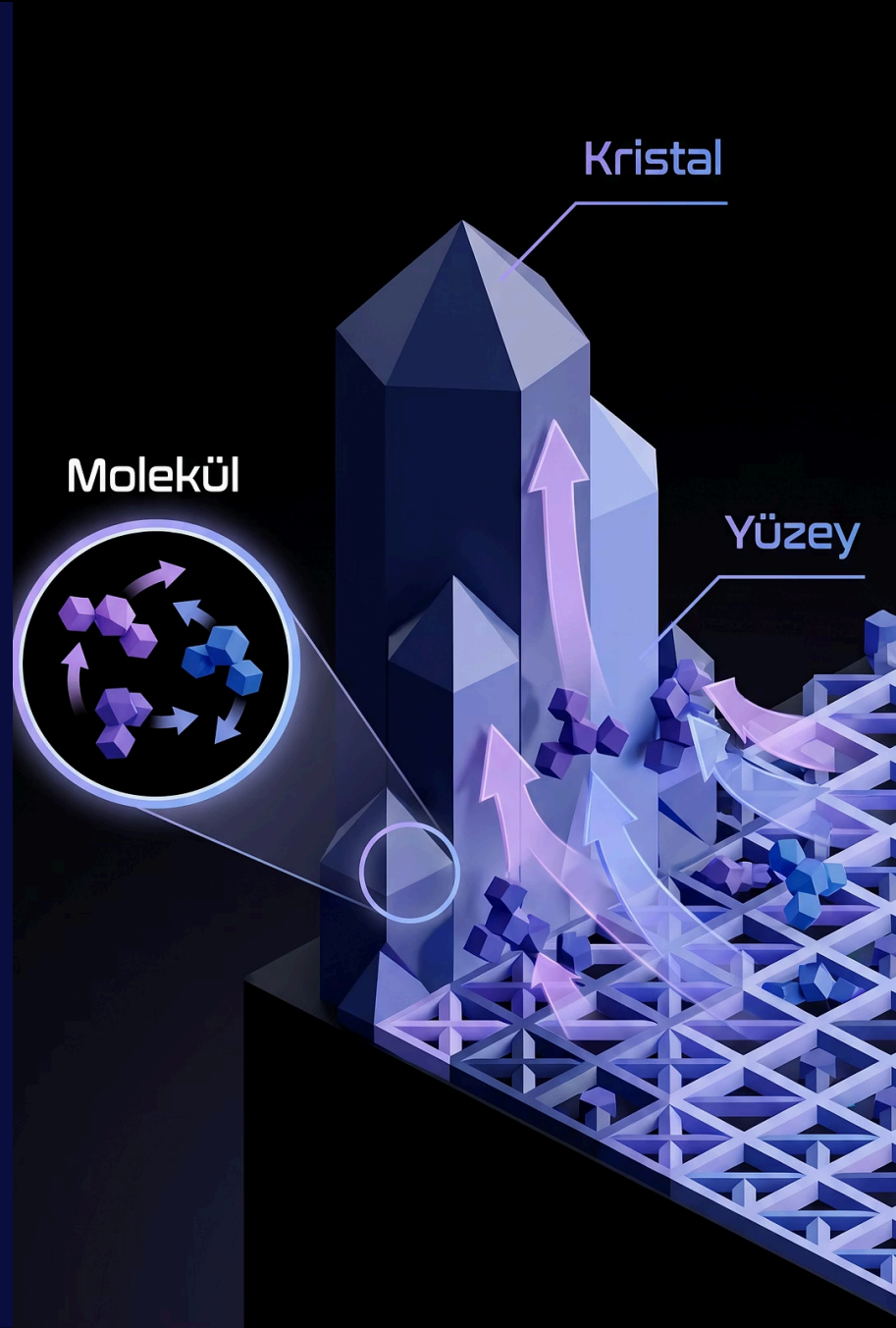
Kristal Direnç

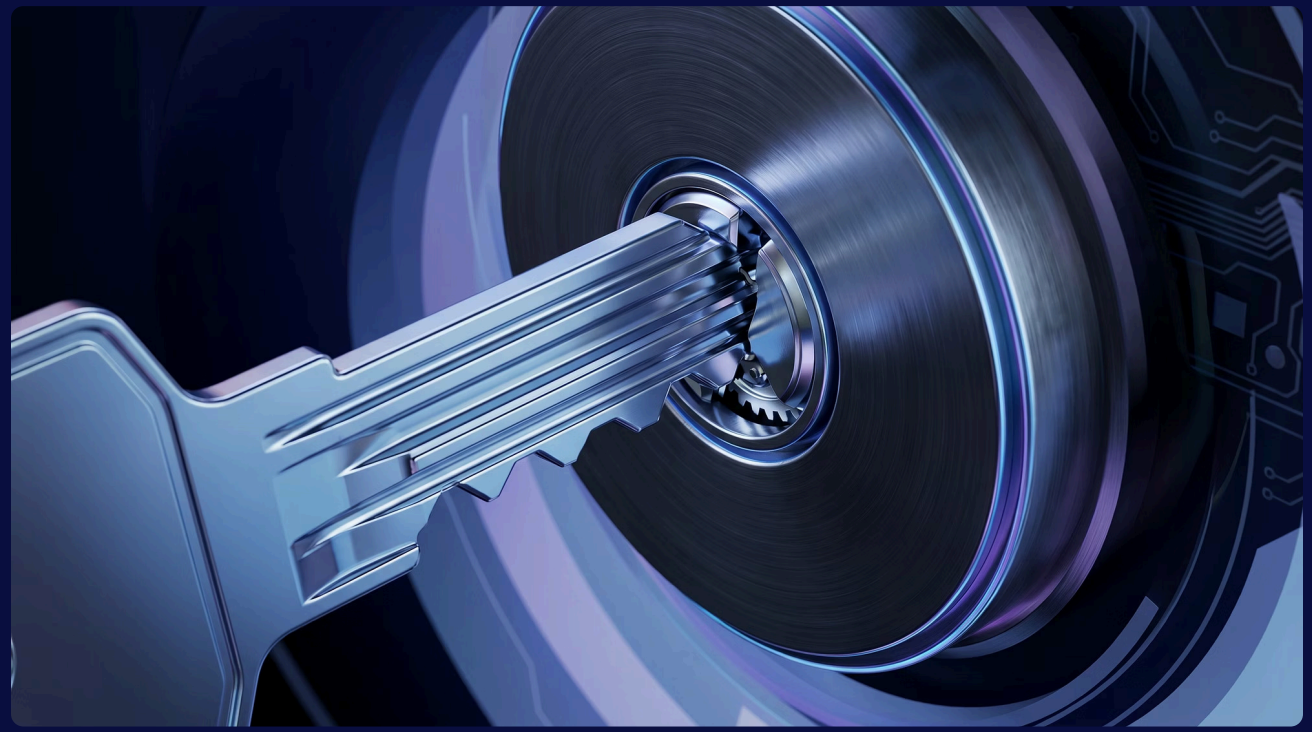
Manyetik yüzeylerde kristal yapı bir kez kurulduktan sonra moleküller birbirine kenetlenerek bu bozulmaya direnç kazanır

Otokataliz

Doğru form kendi kopyalarının üretimini hızlandırırken yanlış formun üretimini baskılar (çapraz inhibisyon)

> Sistemin "hafızası" doğru yönde sabitlenmiştir — bu tesadüfün değil, tasarımın özelliğidir.





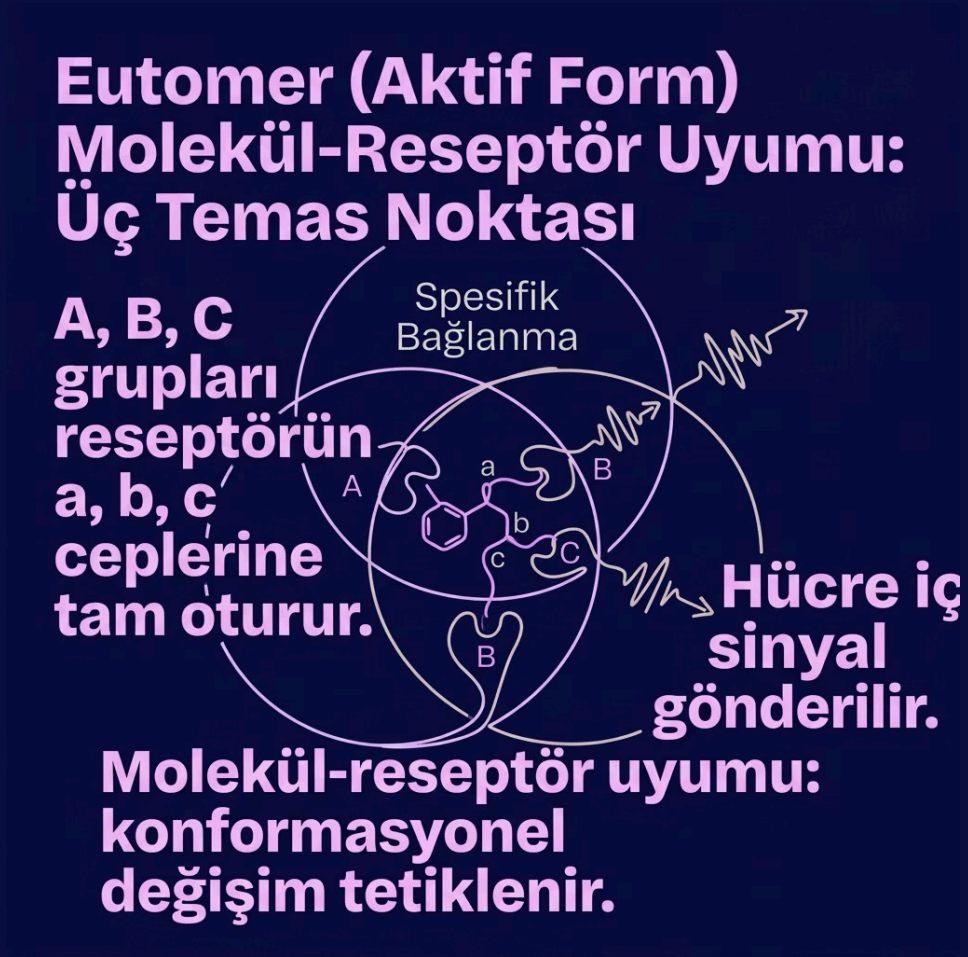
Reseptör Uyumu: Anahtar-Kilit Modeli

Biyolojik yaşamın devamı, trilyonlarca molekülün doğru partnerle buluşmasına bağlıdır.

- Hormonlar, nörotransmitterler, ilaçlar — hedef reseptörlerini bulup bağlanmak zorundadır
- Klasik model: **anahtar-kilit prensibi**
- Ancak bu kilitler atomik düzeyde hassas geometrik şifrelerle çalışan, şekil değiştiren dinamik yapılardır

Üç Nokta Etkileşim Modeli

Bir reseptörün, gelen molekülün sağ mı sol mu olduğunu ayırt edebilmesi için en az üç noktadan temas kurması gerekir — **Easson-Stedman Hipotezi (1933)**



Aktif Form (Eutomer)

A, B, C grupları reseptörün a, b, c ceplerine tam oturur → konformasyonel değişim tetiklenir → hücre içine sinyal gönderilir

İnaktif Form (Distomer)

Kimyasal yapı aynı, ama uzaydaki diziliş terstir → B ve C grupları karşılıklarına denk gelemez → bağlanma enerjisi yeterince düşmez → molekül tutunamaz ya da reseptörü kilitler (antagonist etki)

İndüklenmiş Uyum: Statik Değil, Dinamik

Modern bilim "anahtar-kilit" modelinin ötesine geçmiştir — **İndüklenmiş Uyum (Induced Fit)** modeli

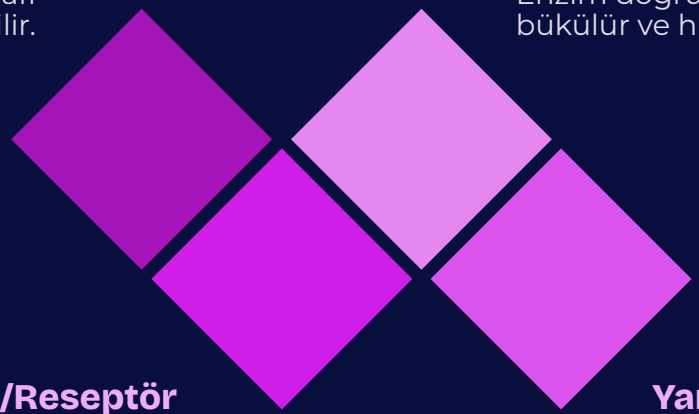
Stanford Üniversitesi araştırmacılarının 2025'te *Science*'da yayımladığı çalışmalar şunu göstermiştir:

X-ışını Analizi

1000+ kristalografi görüntüsü elde edilir.

Doğru Kiralite

Enzim doğru yöne bükülür ve hızlanır.



Enzim/Reseptör

Binlerce mikro-durumdan geçer.

Yanlış Kiralite

Enzim yanlış duruma girer veya donar.

Enzimler ve reseptörler reaksiyon sırasında binlerce farklı mikro-durumdan geçer. Doğru kiralite → enzim doğru yöne bükülerek reaksiyonu trilyonlarca kat hızlandırır. Yanlış kiralite → enzim yanlış bir duruma sokulur veya dondurulur.

Kiralite Zamanı da Kontrol Eder

İndüklenmiş uyum modelinin kritik sonucu: kiralite yalnızca "bağlanma"yı değil biyolojik "zamanı" ve "hızı" da belirler.

⚠ Doğru kiral uyum olmadan saniyeler süren hayati reaksiyonlar milyonlarca yıl sürerdi — bu, hayatın pratik imkansızlığı demektir.

> Atomik düzeyde tasarlanmış bir "hız" kontrolü — bu hassasiyetin kaynağı ne olabilir?

Talidomid Faciası: Şifa ile Felaket Arasında Tek Fark

Kiralitenin biyolojik önemi, insanlık tarihine acı bir tecrübeyle de kazınmıştır.

1

1957

"Contergan" adıyla piyasaya sürüldü: hamilelerde sabah bulantısı ve uyku ilacı

2

Rasemik Karışım

Kiral ayrıştırma zorunlu tutulmadığı için rasemik karışım olarak sunuldu

3

Felaket

Bu ilacı kullanan annelerden doğan 10.000'den fazla bebekte ağır uzuv anomalileri (fokomeli) görüldü

İki Enantiomer, İki Kader

Araştırmalar dehşet verici bir gerçeği ortaya çıkardı:

(R)-Talidomid

Terapötik etki — bulantıyı önler, uyku verir

(S)-Talidomid

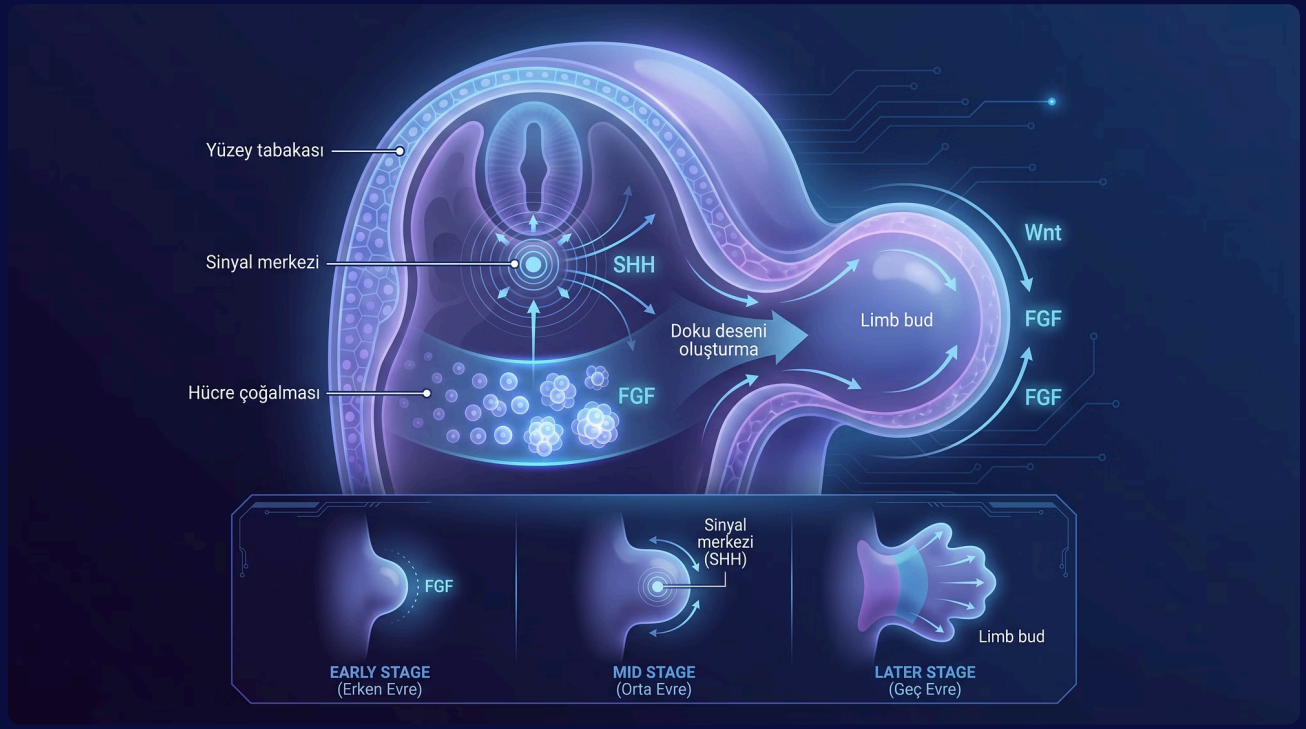
Güçlü bir teratojen — embriyonik gelişimi durdurur, damar oluşumunu engeller, uzuv kusurlarına yol açar

⊗ Daha da çarpıcı olan: hastalara %100 saf (R)-form verilse bile karaciğer enzimleri ve kanın pH ortamında bu molekül hızla (S)-formuna dönüşebilmektedir — **in vivo rasemizasyon**

Cereblon ve SALL4: Mekanizmanın Çözülmesi

Talidomidin sakatlık mekanizması ancak 2010'lu yıllarda ve özellikle 2018 çalışmalarıyla tam aydınlatıldı.

- İlacın hedefi: hücrede "çöpçü" görevi üstlenen **Cereblon (CRBN)** proteini
- **(S)-Talidomid**, Cereblon üzerindeki Tri-Trp cebine (R)-formuna göre 10 kat daha güçlü bağlanır
- Bu bağlanma Cereblon'un yüzey geometrisini değiştirir
- Değişen yüzey, normalde Cereblon'un tanımadığı **SALL4** proteinini yakalar ve tuzağa düşürür



SALL4 Neden Bu Kadar Kritik?

SALL4 (Spalt-like transcription factor 4), embriyonik gelişimde kol ve bacak tomurcuklarının oluşum emrini veren ana genetik yöneticidir.

- (S)-Talidomid nedeniyle Cereblon'a bağlanan SALL4, "çöp" zannedilerek parçalanır (ubikitinlenir ve proteazomda yıkılır)
- SALL4 ortadan kalkınca uzuv oluşum emri verilemez → fokomeli gelişir

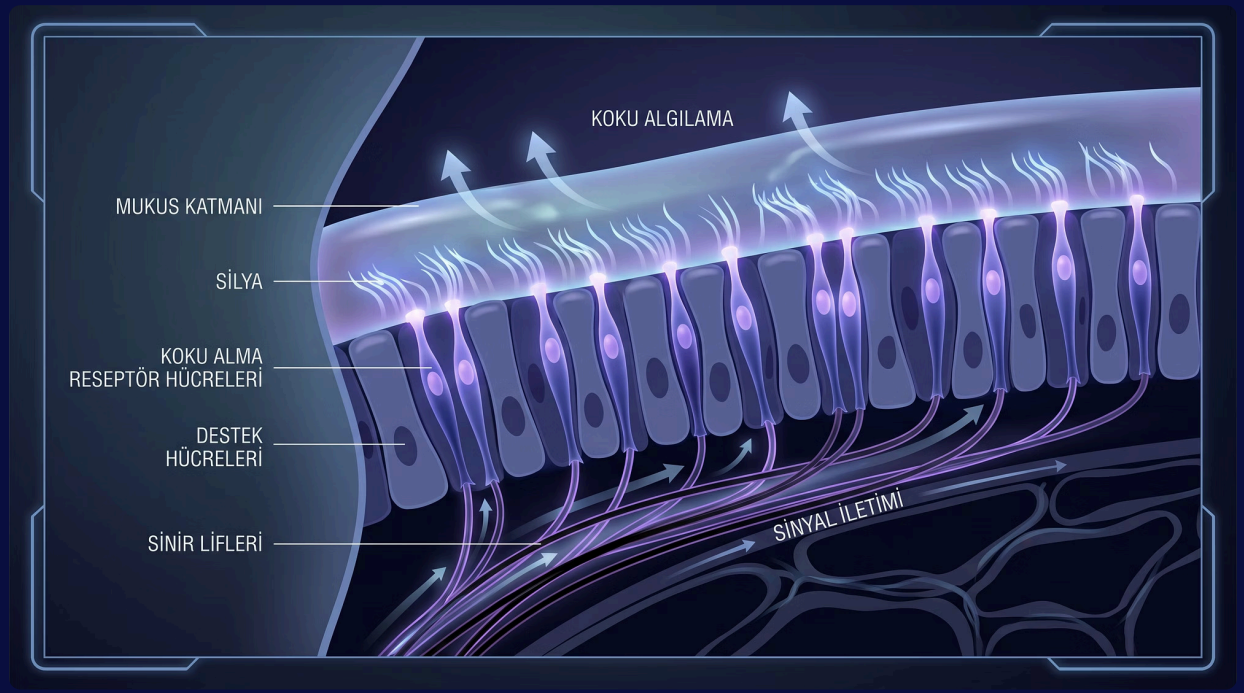
Tek Bir Amino Asidin Gücü: Glisin Farkı

Talidomid insanlarda ve maymunlarda sakatlık yaparken farelerde yapmaz — bu fark yıllarca açıklanamadı.

Cevap tek bir amino asitte gizliydi:

İnsanlarda	Farelerde	Kanıt
SALL4'ün Cereblon'a bağlandığı noktada **Glisin (Gly)** bulunur → yapıştırıcı çalışır → SALL4 tuzağa düşer	O noktada farklı bir amino asit (Valin veya İzolösin türevleri) bulunur → sterik engel oluşur → tuzak işlemez	Fare SALL4 genine "insan tipi" Glisin yerleştirildiğinde, fareler de Talidomid'den etkilenip sakat doğmuştur

> Tek bir atomik diziliş farkı — bir türü korurken diğerini savunmasız bırakır. Bu hassasiyetin adı "ince ayar"dır.



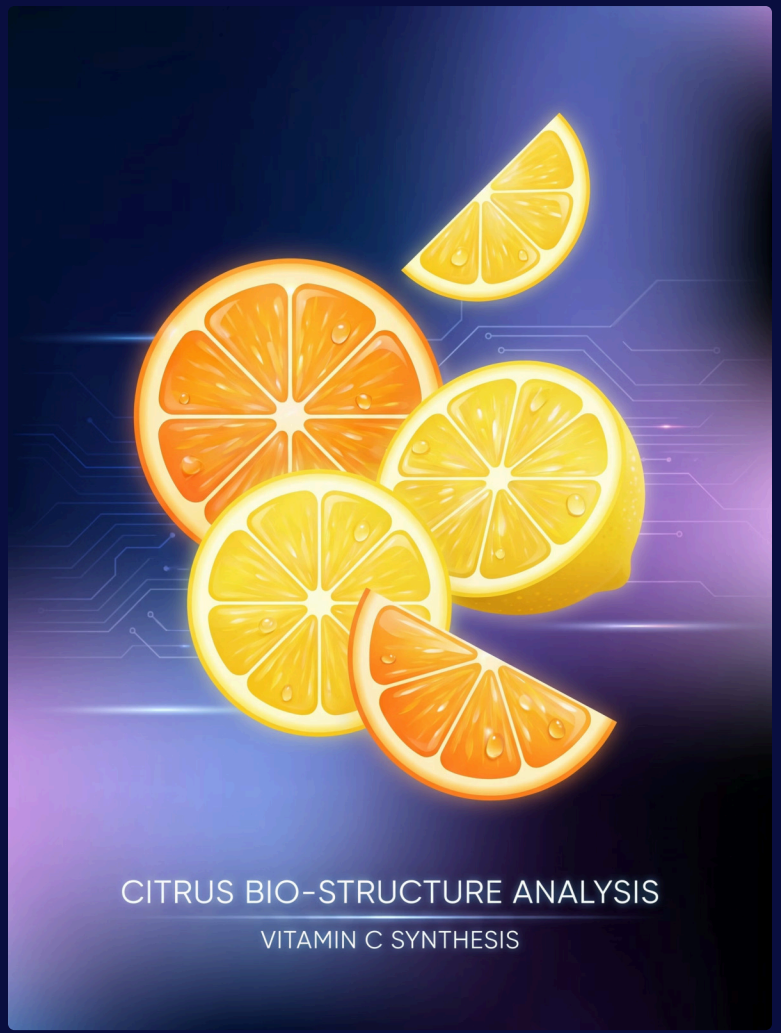
Koku Duyusu: Burun Epitelindeki Kiral Dedektör

İnsan duyusal sistemi, en gelişmiş laboratuvar aletlerinden daha hassas bir "kiral dedektör" olarak işlev görür.

- Burun epitelindeki koku reseptörleri (ORs): **G-Protein Kenetli Reseptör (GPCR)** ailesinden proteinler
- Bu proteinler de L-amino asitlerden örüldüğü için kiral moleküllerle mutlak seçicilik gösterir
- Aynı atomlar, sadece uzaydaki yönelimleri farklı — bambaşka koku algısı

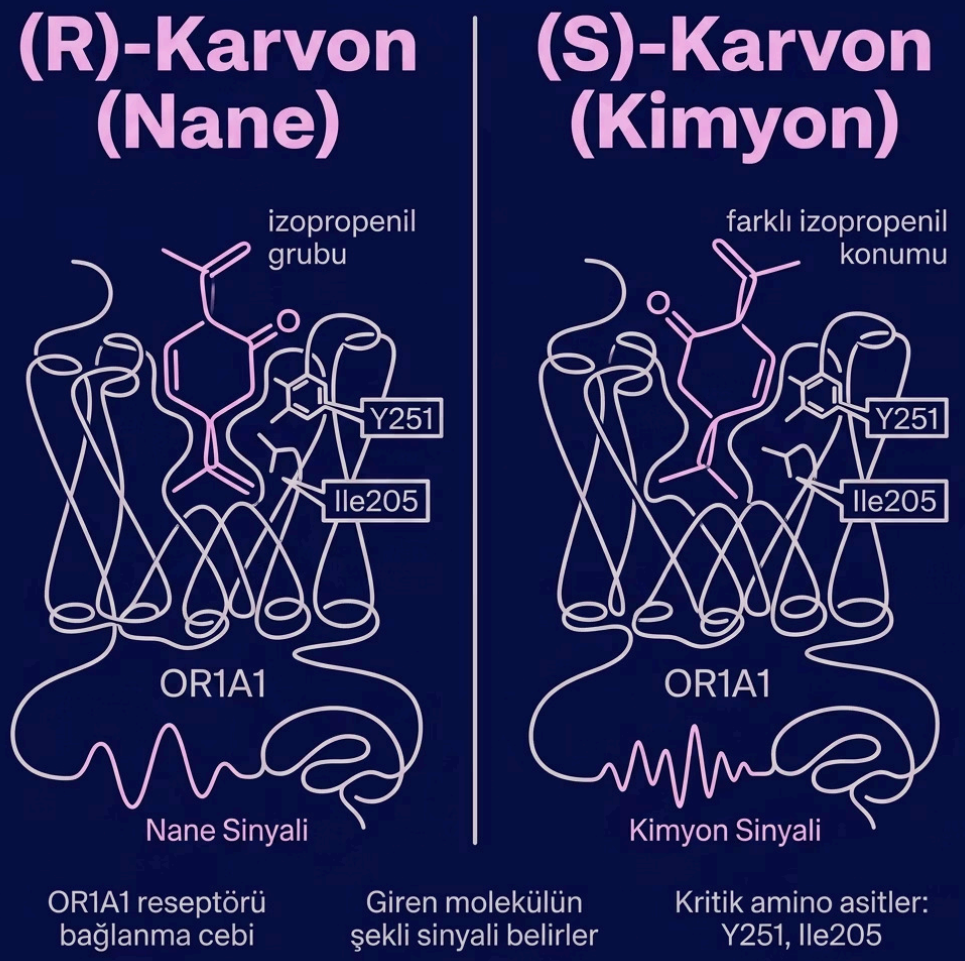
Karvon ve Limonen: Aynı Formül, Farklı Dünya

Molekül	Enantiomer	Algılanan Koku	Doğal Kaynak
Karvon	(R)-(-)-Karvon	Nane	Nane bitkisi
Karvon	(S)-(+)-Karvon	Kimyon	Kimyon tohumu
Limonen	(R)-(+)-Limonen	Portakal	Portakal kabuğu
Limonen	(S)-(-)-Limonen	Limon / Çam	Limon, Terebentin



OR1A1: 11 Amino Asit, Sonsuz Fark

Koku reseptörü OR1A1'in bağlanma cebindeki 11 spesifik amino asit, Karvon enantiomerlerini birbirinden ayırt edecek şekilde konumlandırılmıştır.



(R)-Karvon

İzopropenil grubu belirli bir bölgeye oturur → reseptör "nane" sinyali üretecek şekilde aktive olur

(S)-Karvon

Ters şekil nedeniyle farklı noktalara temas → farklı konformasyon → "kimyon" sinyali

OR1A1 reseptöründeki **tek bir amino asit** değiştirildiğinde (Y251 veya Ile205 pozisyonları) bu ayırt etme yeteneği bozulmaktadır

Tat Duyusunda Kiralite

Dildeki tat reseptörleri de kiraliteye karşı son derece hassastır.

L-Amino Asitler

Proteinlerin yapısına giren L-amino asitlerin çoğu "acı" veya "tatsız" algılanır

D-Amino Asitler

Biyolojik proteinlerde bulunmayan D-amino asitlerin çoğu "tatlı"dır

L-Triptofan

Hafif acımsı

D-Triptofan

Şekerden çok daha tatlı

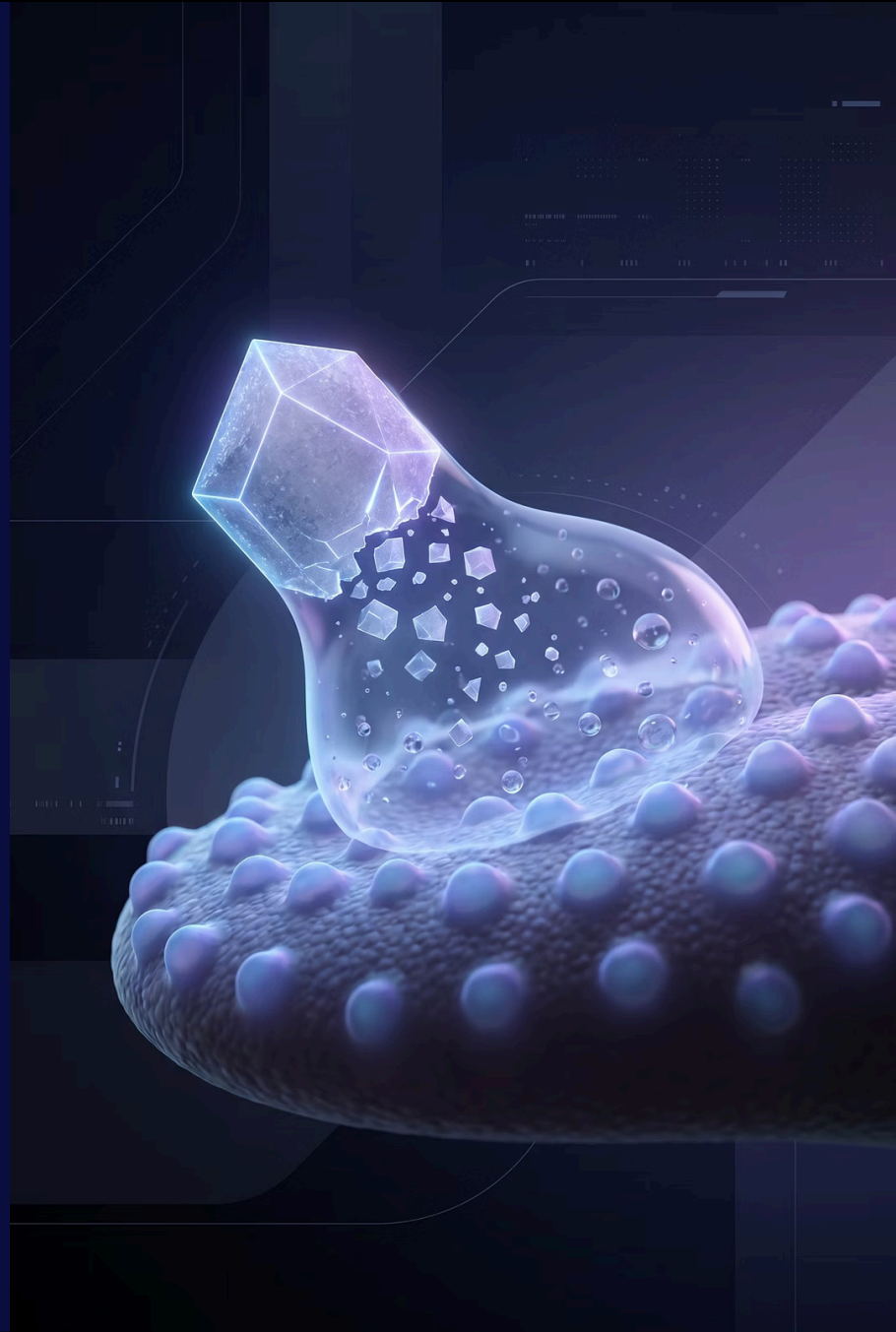
Bunun nedeni: tatlı tat reseptörü **T1R2/T1R3 heterodimeri**nin bağlanma cebinin (VFTM), D-amino asitlerin ve D-glikozun sterik yapısına uygun biçimde konumlandırılmış olmasıdır.

Aspartam: Konumun Her Şey Olduğu Tatlandırıcı

Aspartam, iki L-amino asitten (L-Aspartik asit + L-Fenilalanin) oluşur ve şekerden 200 kat tatlıdır.

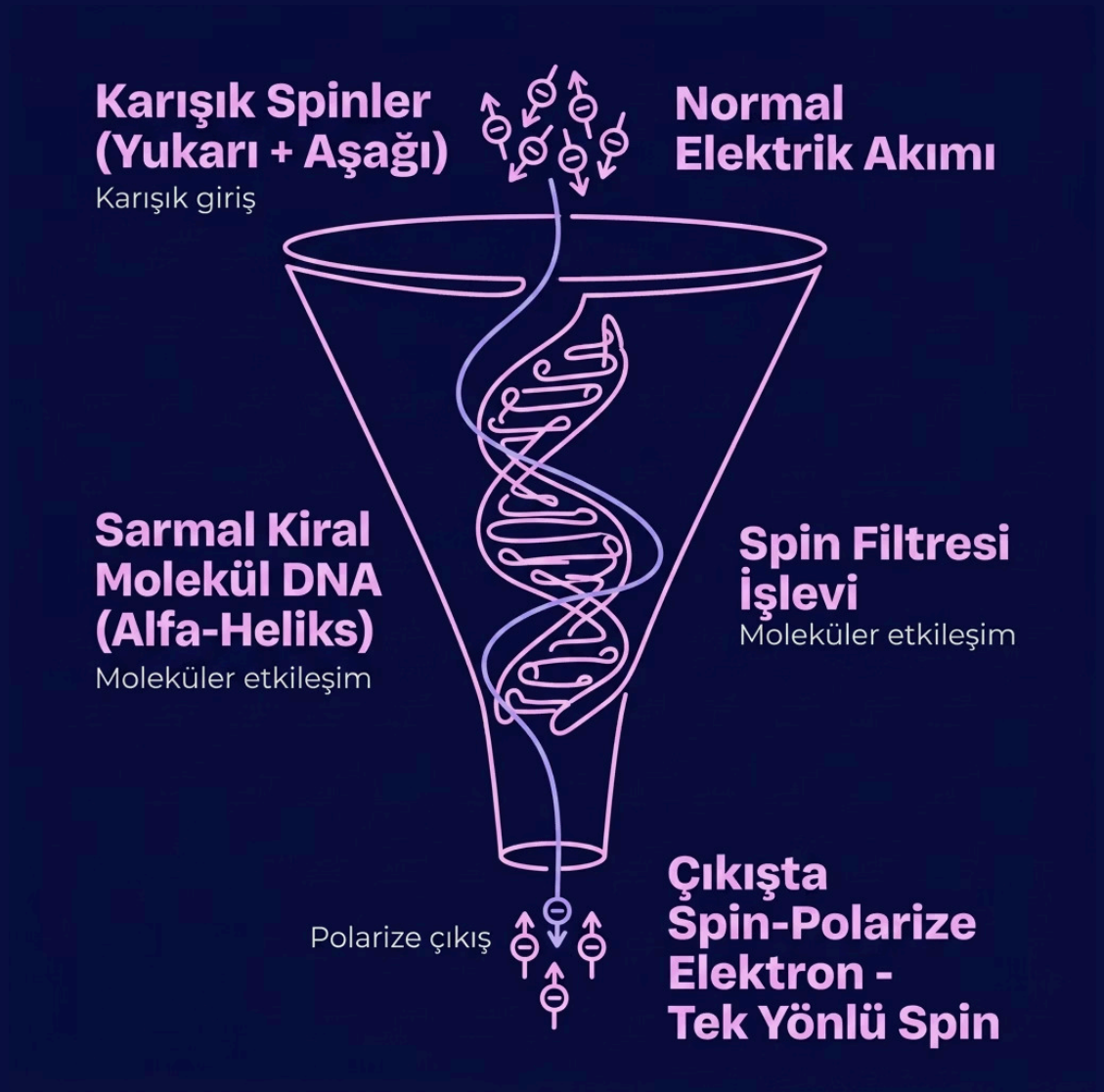
⚠ Bu amino asitlerden biri D-formuna çevrildiğinde (L-D veya D-L izomeri sentezlendiğinde) molekül tatlılığını tamamen kaybeder ve acılaşır.

> "Lezzet" dediğimiz his, molekülün geometrisi ile reseptörün arasındaki hassas "tokalaşmanın" beyindeki tercümesidir. Karbon atomu tatlı değildir; lezzet, geometrik şifrenin çözülmesiyle insana sunulan bir algıdır.



CISS Etkisi: Kuantum Düzeyinde Kiral Filtre

Kiralitenin rolü yalnızca şekilsel uyumla sınırlı değildir — kuantum mekaniksel bir boyutu da vardır.
Prof. Ron Naaman ve ekibinin araştırmaları şunu kanıtlamıştır:



- Elektronlar kiral bir molekül (DNA sarmalı, alfa-heliks protein) üzerinden taşınırken molekülün sarmal yapısı bir **spin filtresi** olarak işlev görür
- Normal bir elektrik akımında elektronların spinleri karışıktır (yukarı + aşağı)
- Sarmal (helezonik) bir molekülden geçen elektronlar ise **spin-polarize** hale gelir — belirli bir yöne kilitlenir

Geri Saçılmanın Önlenmesi: %100'e Yakın Verimlilik

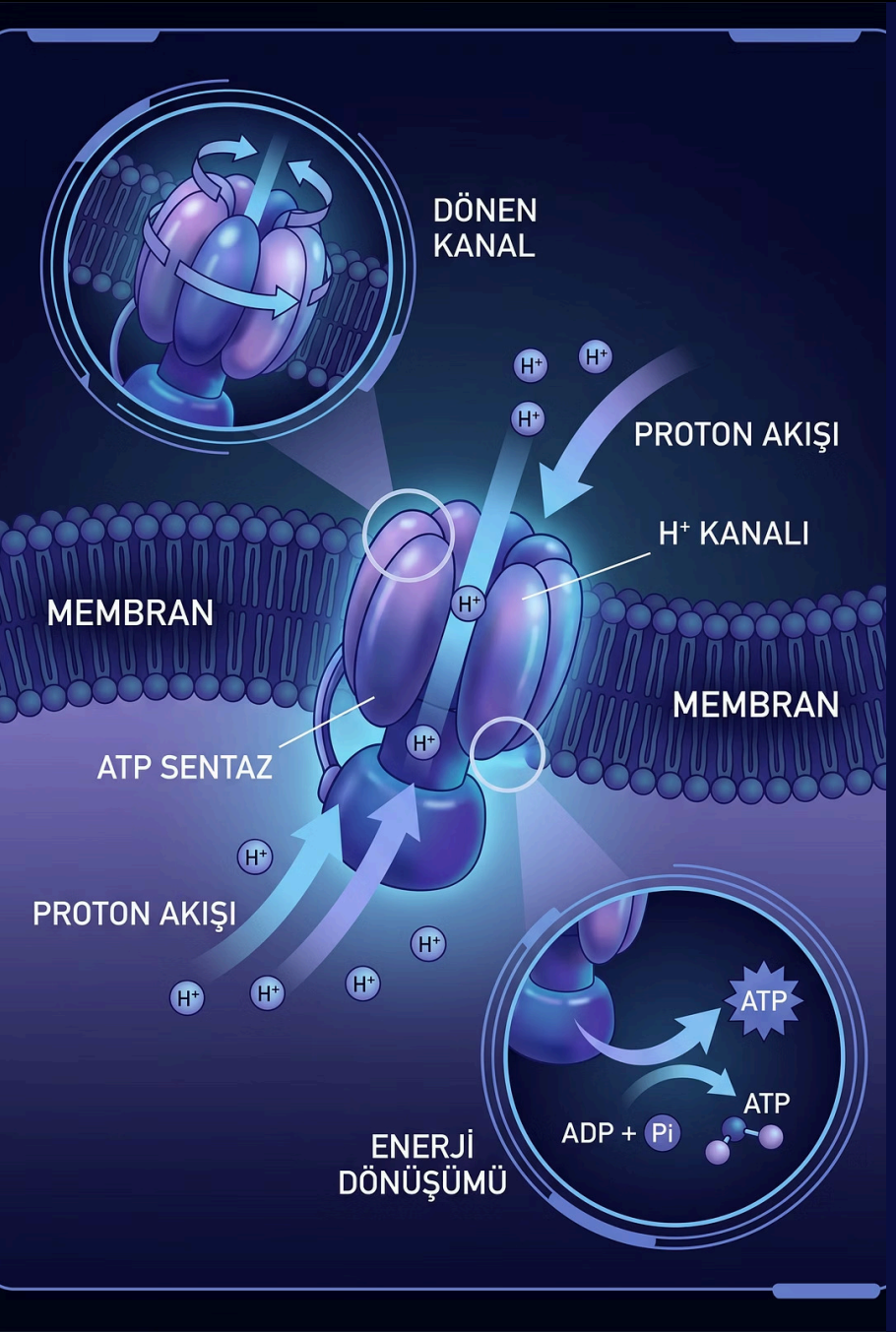
CISS etkisinin biyolojik sistemler için iki kritik sonucu vardır:

Uzun Mesafeli Elektron Transferi

Fotosentez ve hücresel solunumda elektronların proteinler üzerinden ilerlerken "geri saçılma" (backscattering) — enerji kaybı ve ısı — engellenir. Spini kilitlenen elektron geri dönemez çünkü bunun için spininin de ters dönmesi gerekir; bu ise son derece düşük olasılıklı bir durumdur

Oksidatif Stresin Önlenmesi

Yanlış spinli elektronlar reaktif oksijen türleri (ROS) oluşmasına yol açar; kiral yapı spin filtresi gibi çalışarak yalnızca doğru spinli elektronların reaksiyona girmesine izin verir



2025'in Yeni Ufku: Proton Transferi ve Kiralite

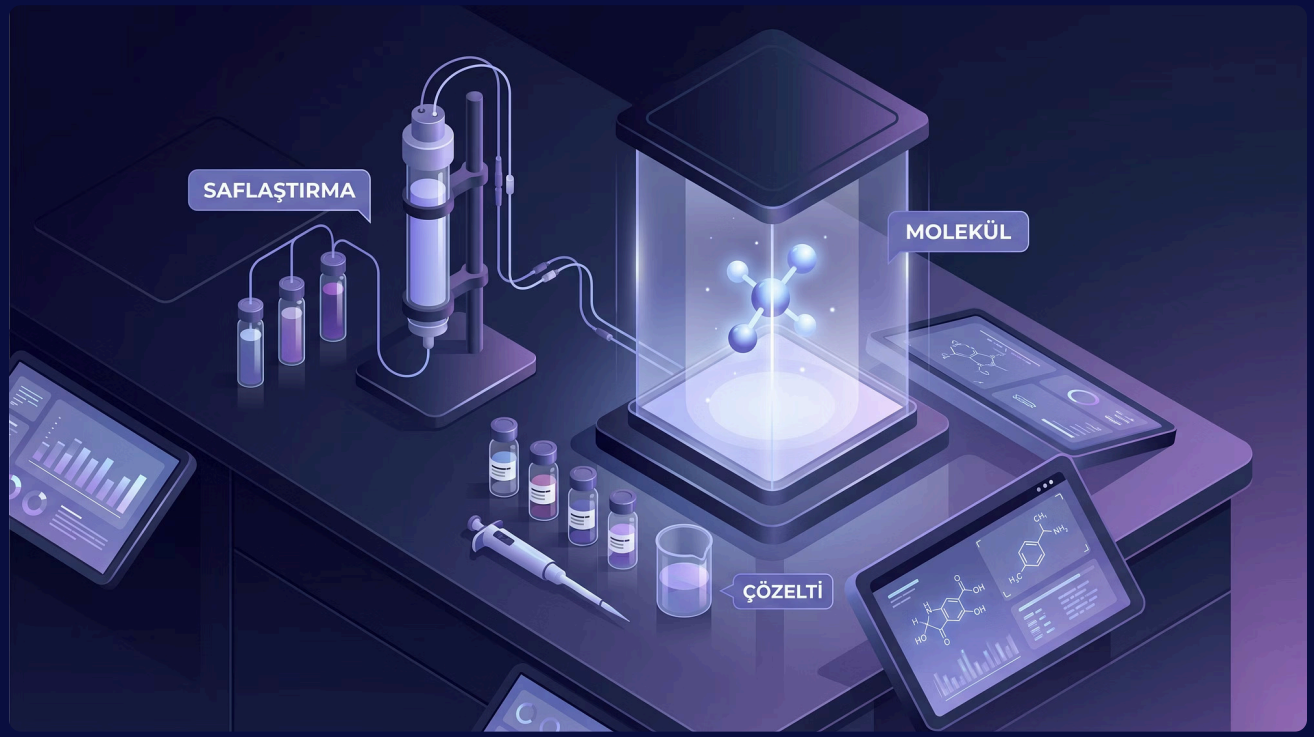
En güncel araştırmalar (2025 tarihli çalışmalar), yalnızca elektronların değil **protonların (H⁺ iyonlarının)** transferinin de kiralite ile kontrol edildiğini göstermiştir.

- Lizozim kristalleri üzerinde yapılan deneylerde, proton iletiminin kristale enjekte edilen elektronların spiniyle senkronize olduğu bulunmuştur
- Bu, ATP sentezi gibi proton pompa mekanizmalarının temelinde, elektron ve protonların kiral yapı sayesinde sağlanan koordinasyonun yattığına işaret etmektedir

Kiral Anahtar Stratejisi

Talidomid dersinin ardından ilaç endüstrisi ve FDA stratejilerini kökten değiştirdi: **Kiral Anahtar (Chiral Switch)**

Mevcut bir rasemik ilacın, saf tek bir enantiomer olarak yeniden geliştirilmesi sürecidir.



Daha Düşük Doz, Daha Yüksek Etki

Yalnızca işe yarayan enantiomer (eutomer) verildiğinden hastaya verilen kimyasal yük yarıya iner

Yan Etkilerin Eliminasyonu

Zararlı diğer enantiomer (distomer) vücuda sokulmaz

Kiral Anahtar: Somut Örnekler

Sitalopram → Essitalopram (Lexapro)

Antidepresan; yalnızca (S)-izomeri etkilidir — doz düşürülmüş, yan etkiler azalmıştır

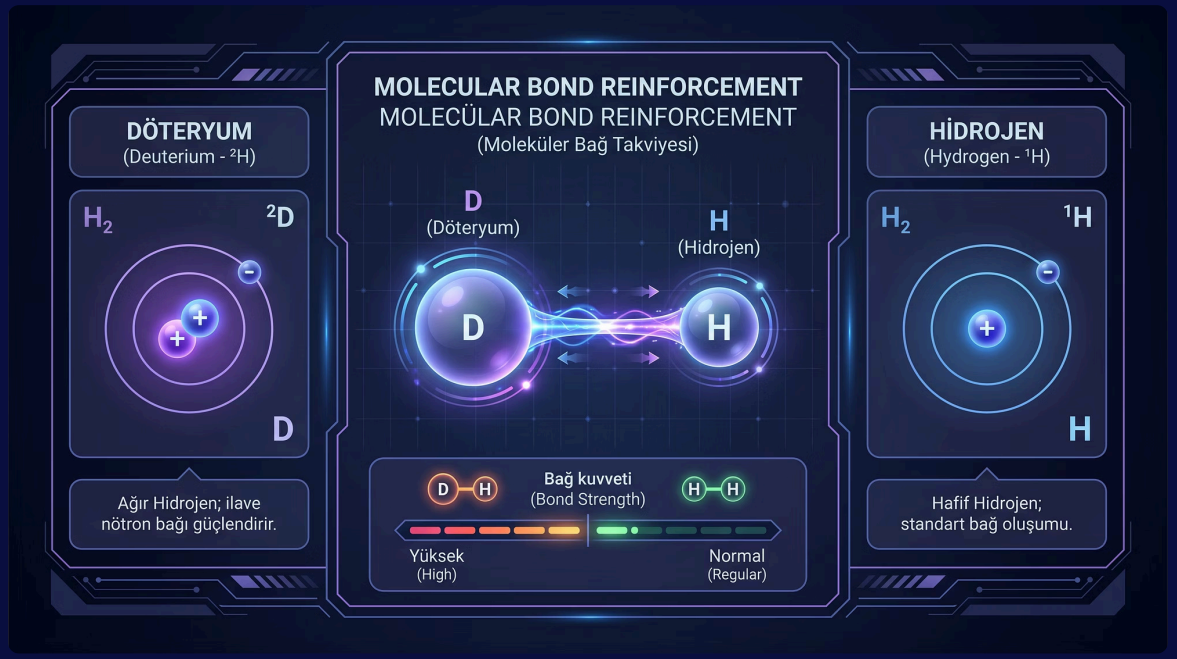
Ketamin → Esketamin (Spravato)

(S)-ketamin, yüksek etki profiliyle FDA onayı almış burun spreyi formudur

2024 FDA Onaylarında Kiralite

Günümüzde onaylanan küçük moleküllü ilaçların neredeyse tamamı kiral ve tek enantiomer olarak üretilmektedir.

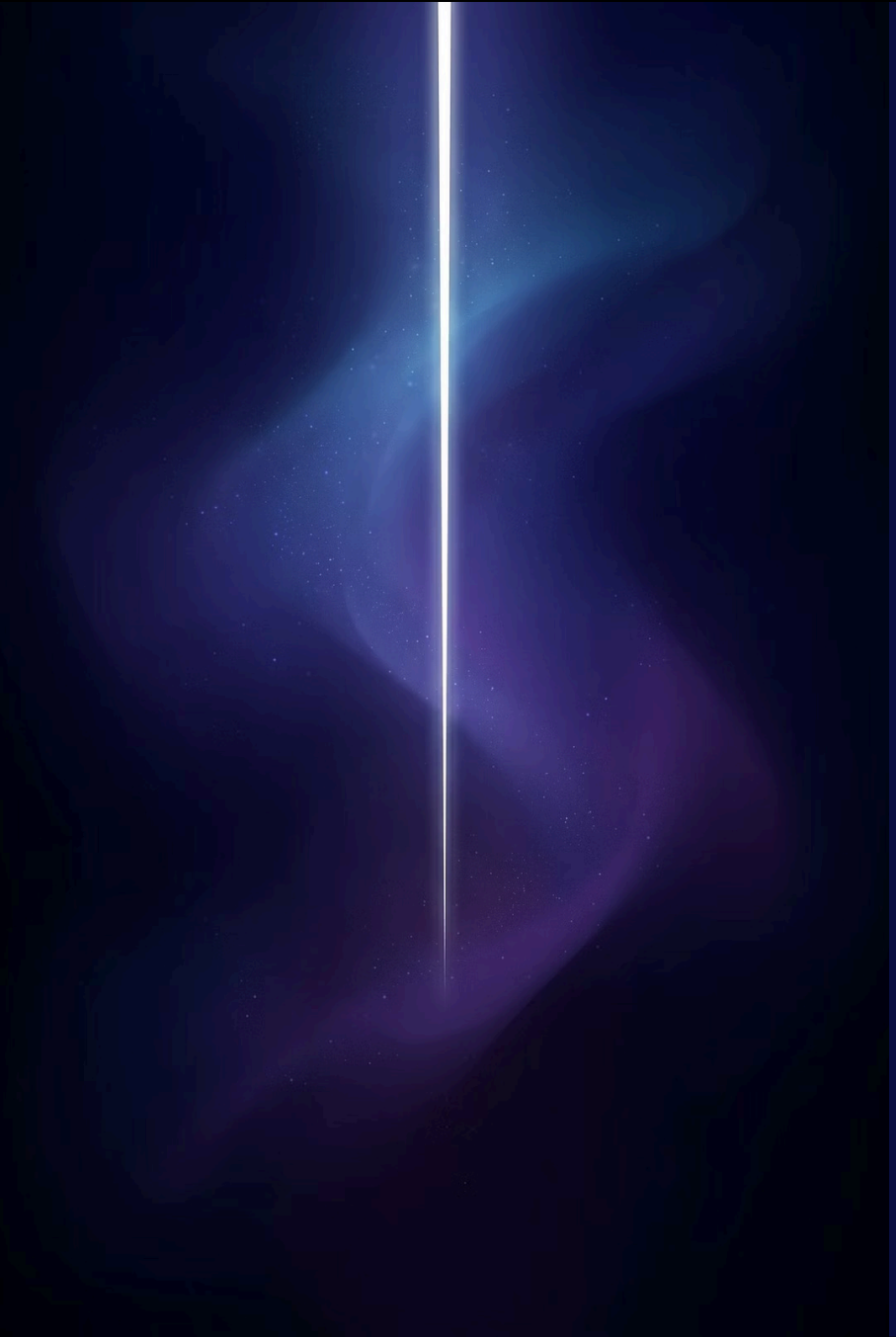
1	2	3
Resmetirom (Rezdiffra)	**Tovorafenib (Ojemda)**	**Mavorixafor (Xolremdi)**
Karaciğer yağlanması (MASH/NASH) tedavisinde onaylanan ilk ilaç; kiral yapısı, kalp üzerindeki yan etkilerden kaçınarak yalnızca karaciğerdeki tiroid hormonu reseptörü-beta'ya (THR-β) bağlanmasını sağlar	Çocuklarda beyin tümörleri (gliomalar) için kiral yapılı kinaz inhibitörü	Nadir bağışıklık hastalığı (WHIM sendromu) için CXCR4 reseptörüne bağlanan kiral molekül



Döteryum Yer Değiştirmesi: Kiraliteyi Koruma Teknolojisi

Bir sorun kaldı: vücut içinde ilacın şeklini değiştirmesi (in vivo rasemizasyon) nasıl engellenir?

- Kiral merkezdeki hidrojen atomu, daha ağır izotopu **döteryum** ile değiştirilir
- **Karbon-Döteryum bağı**, Karbon-Hidrojen bağından çok daha güçlüdür (Kinetik İzotop Etkisi)
- Molekül, vücuttaki enzimlerin saldırısına karşı direnç kazanır ve kiralitesini korur
- Talidomid türevleri gibi riskli molekülleri daha güvenli ve kararlı hale getirmek için kullanılmaktadır



Tesadüf mü, Tercih mi?

100 amino asitten oluşan bir proteinin rasemik havuzdan tesadüfen yalnızca L-formlarını seçerek oluşma olasılığı: 2^{100}'de 1 — yaklaşık 10^{30}'da 1

- Evrenin toplam yaşı ve atom sayısı bu denemeyi gerçekleştirmeye yetmez
- Üstelik Kiral Amnezi gibi kimyasal yasalar sistemi sürekli düzensizliğe (entropiye) sürükler
- Buna karşın yaşamın inatla, ısrarla ve istisnasız biçimde homokiraliteyi seçmesi ve koruması gözlemlenmektedir

> Maddenin doğasında bulunmayan bu yön tercihi — maddeye hükmeden, onu amaca göre şekillendiren bir İlmin ve İrade'nin imzasını taşır.

Anahtar ve Kilitteki "Bilmeyen" Bilgi

Karvon molekülü topraktaki elementlerden bitki hücresinde sentezlenir. OR1A1 reseptörü ise insan DNA'sından anne karnında inşa edilir. İkisi birbirini hiç görmemiş, birbirinden habersizdir.

- Karşılaştıklarında reseptördeki 11 amino asidin dizilişi, Karvon'un atomik çıkıntılarına atomik hassasiyetle tam denk gelir
- Şuursuz atomların "ileride buraya gelecek moleküle tam oturacak bir cep yapayım" diye plan kurması imkansızdır

> Bu uyum, her iki parçanın da aynı İlim sahibinin eseri olduğunu ve birbirleri için tasarlandığını gösterir. Moleküller bu fiilin faili değil, o fiilin icra edildiği görevlilerdir.

Mizan: Tek Bir Amino Asidin Ağırlığı

Talidomid ve SALL4 örneği, biyolojik sistemdeki dengenin hassasiyetini çarpıcı biçimde ortaya koyar.

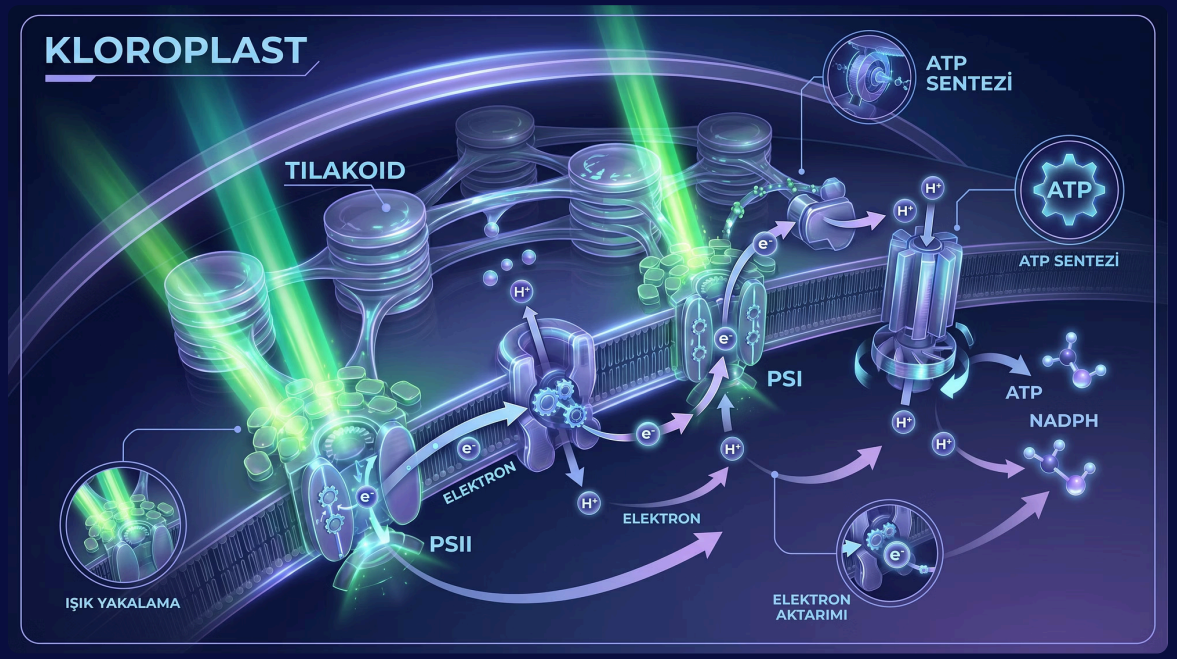
Tek Bir Glisin Amino Asidi

Milyarlarca atomdan oluşan bir canlıda, tek bir Glisin amino asidinin varlığı veya yokluğu bir türü ölümden korurken diğerinde büyük bir yıkıma yol açmaktadır

İnsan Hatası

İnsan eliyle yapılan küçük bir geometrik dikkatsizlik (rasemik karışımı ayırmamak) sistemde felaketlere yol açmıştır

> Her atomun yerinin, yönünün ve duruşunun hayati öneme sahip olduğu bir sanat — "kabataslak" veya "gelişigüzel" değil, kılı kırk yaran bir tasarım.



İktisat: Enerjinin İsraf Edilmemesi

CISS etkisiyle elektronların geri kaçmasının önlenmesi ve enerji transferinin %100'e yakın verimle gerçekleşmesi, biyolojik sistemdeki "israfsızlık" prensibinin en derin fiziksel delilidir.

- Moleküllerin sarmal (heliks) şekilde inşa edilmesi, tesadüfi bir şekil değildir — bu yapı aynı zamanda mükemmel bir spin filtresidir
- Evrende "abes" (gereksiz, faydasız) hiçbir şeyin olmadığının, her şeklin bir fonksiyona hizmet ettiğinin ispatıdır

> Atomların bu sessiz ama muazzam nizamı, bu eserin arkasındaki Sanatkâr'ı görmeye ve hayret etmeye davet eder.

İnsana Özel İkram: Lezzet ve Koku

Limon ve portakal — aynı atomlar, aynı formül, aynı elementler. Yalnızca sağa veya sola bakmaları birini "ferahlık", diğerini "tatlılık" olarak kodlamıştır.

Maddenin Kendisinde Lezzet Yoktur

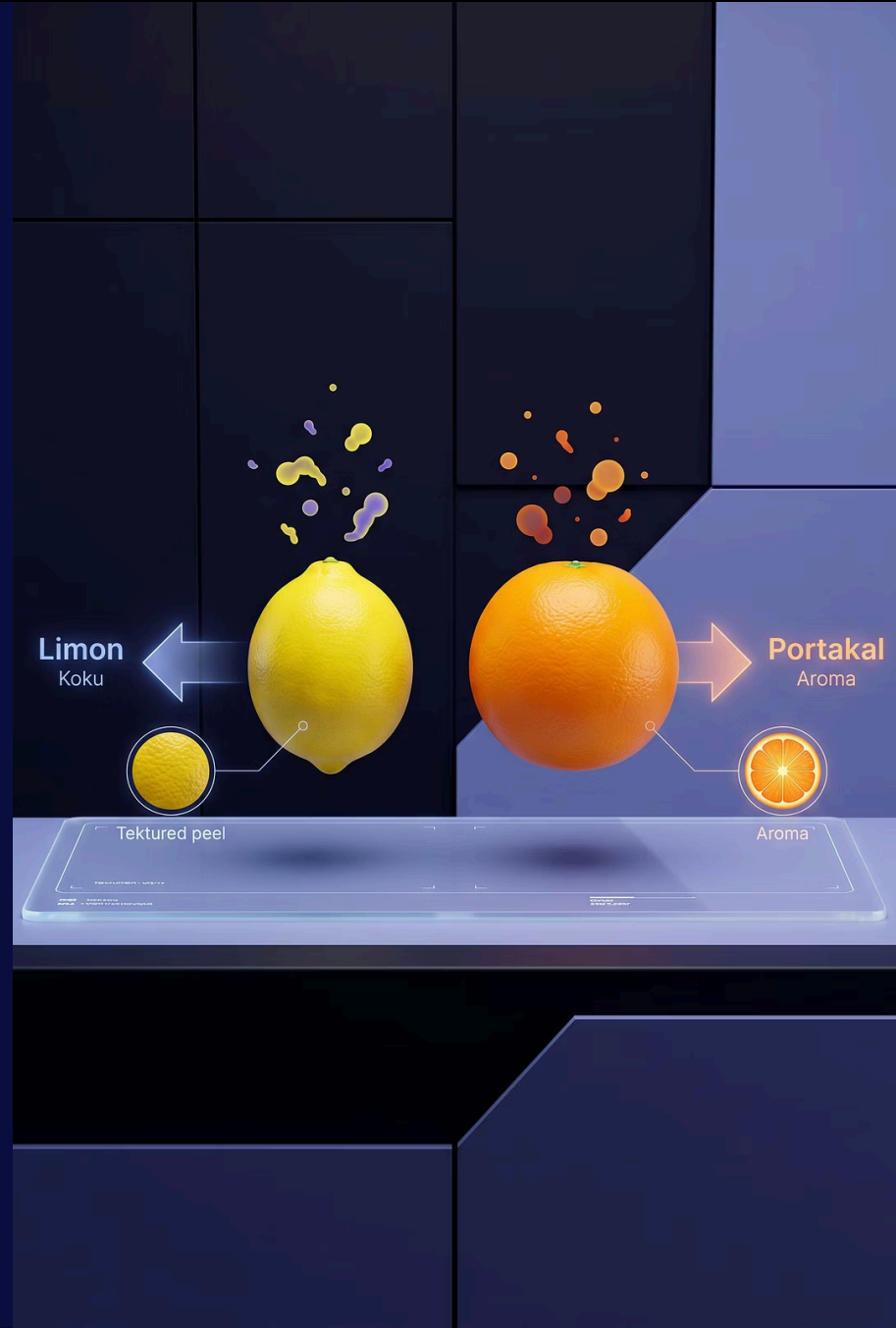
Karbon atomu tatlı değildir

Lezzet Bir Algıdır

Geometrik şifrenin insan beyninde çözülmesiyle açığa çıkan bir algıdır

İnsana Özel Kodlama

Çevresindeki moleküllerin (meyvelerin, kokuların) insana hizmet etmek ve haz vermek üzere kodlanmış olması, insanın bu alemin rastgele bir parçası değil, özel bir misafiri olduğunu düşündürür



Özet: Kiralitenin Yedi Katmanı

Atomik Seçim
Simetrik hammaddelerden homokiralite — rasemizasyona karşı korumalı sistem

Manyetik Yüzey
Cansız bir taşın kuantum düzeyinde "kiral süzgeç" işlevi görmesi

Üç Nokta Etkileşimi
Reseptörlerin geometrik şifre okuyarak doğru molekülü seçmesi

Kiral Amnezinin Aşılması
Düzensizliğe direnen ve hafızası sabitlenmiş bir sistem

Talidomid Dersi
Tek bir amino asidin yaşam ile felaketi belirlemesi

CISS ve Verimlilik
Sarmal yapının aynı zamanda kusursuz bir spin filtresi olması

Duyusal İkram
Koku ve tadın, geometrik şifrenin insana sunulan tercümesi olması